

Eterde Antibiyotik Kalıntılarının Aranması Üzerinde Çalışmalar **

Nur YÜKSEK*

Geliş Tarihi: 08.12.2000

Özet: Araştırma, sığır ve kanatlı hayvanlarda tedavi, koruyucu ve verim artışı sağlamak için kullanılan oksitetrasiklin (OTC), kloramfenikol (CAP) ve çinko basitrasinin (ZnB) bu hayvanlara ait çeşitli dokulardaki (kas, karaciğer, böbrek ve dalak) kalıntılarını belirlemek ve farklı yöntemlerin (üçlü plak ve disk diffüzyon) kullanılabilirliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Araştırma deneysel (tavuk) ve tarama (sığır ve tavuk) olmak üzere iki farklı aşamada gerçekleştirilmiştir.

Deneylerde duyarlı test suşları olarak OTC, CAP ve ZnB için *B. cereus mycoides* ATCC (9341), *Micrococ. flavus* ATCC (10240) ve *B. megaterium* ATCC (5117) kullanıldı. .

İstatiksel değerlendirme sonuçları araştırmada kullanılan yöntemlerin her ikisinde de oluşan zonların arasındaki yöntemlerin her ikisinde farkın önemsiz ($U=P>0.05$), ancak kas, karaciğer, böbrek ve dalak dokularındaki kalıntıların plakta oluşturdukları zonların arasındaki farkın önemli ($KW=17, P<0.05$) olduğu saptanmıştır.

Analiz çalışmaları sonucu Ankara Et ve Balık Kurumundan temin edilen 50 adet sığırın 7 sinde (%14) böbrek dokularında OTC kalıntıları saptanmıştır. Tavukların kas, karaciğer, böbrek ve dalak dokularında ise OTC, CAP ve ZnB kalıntıları görülmemiştir.

Sonuç olarak, sığır ve kanatlı hayvanlara ait dokularda antibiyotik kalıntılarının varlığını tespit etmek amacıyla aralarında önemli fark tespit edilmeyen üçlü plak ve disk diffüzyon tekniklerinden birinin kesim öncesi ve/veya sonrası kullanılmasının halk sağlığı açısından yararlı olacağı görüşüne varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, kalıntı, oksitetrasiklin, kloramfenikol, çinko basitrasinin, hayvansal dokular.

Studies in the Detection Of Antibiotic Residues in Meat

Summary: The study has been carried out in an attempt to determine residues in various tissues (muscle, liver, kidney and spleen) of the animals Oxytetracycline (OTC), Chloramphenicol (CAP) and Zinc Bacitracin (ZnB) which are used in treatment, prophylactic, and to increase productivity; and also to compare the applicability of the methods (Three Plate Test and Disc Diffusion Test). The study has been done in two different stages through experimental (chickens) and surveying (cattle and chickens).

In the experiments as the sensitive microorganism to OTC, CAP, ZnB, *B. cereus mycoides* ATCC (11778), *Sarcina lutea* ATCC (9341), *Micrococ. flavus* ATCC (10240) and *B. megaterium* ATCC (5117) were used.

The statistical values of the results show that in the both of the methods used in the research, the difference between the inhibition zones is of little importance ($U=P>0.05$) but the difference of the inhibition zones formed on the plate by, the residues located in the muscle, liver, kidney and spleen is important ($KW=17, P<0.05$).

At the end of the analysis, OTC residues were found only in the kidney tissues of 7 calves out of 50 calves got from Ankara Meat and Fish Institution at the rate of 14 percent. Yet no residue of OTC, CAP and ZnB was seen in the liver, kidney, spleen, muscle tissues of the chicken.

* Uludağ Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Gıda Teknolojisi Programı-BURSA

** Aynı isimli TÜBİTAK VHAG: 768 No'lu Doktora tezinden özetlenmiştir.

In conclusion, it has been agreed that, in order to detect the presence of the antibiotic residues in the tissues of cattle and chickens, one of the methods of the three plate or disc diffusion - between which there hasn't been a marked difference observed – should be applied for the benefit of the public health.

Key Words: Antibiotic, residues, Oxytetracycline, Chloramphenicol, Zinc Bacitracine, animal tissues.

Giriş

Günümüzde dünya nüfusunun hızla artması karşısında, özellikle hayvansal protein açığının kapatılması için, hayvan yetiştiriciliğinde gerek hastalıkların sağıtımı ve hayvanlarda gelişmeyi hızlandırıcı gerekse hayvansal gıdaların verimini arttırmak amacıyla antibiyotik ve benzeri maddelerin kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır.^{10,22,30,36,40}

Antibiyotiklerin sağıtımsal etkilerinin yanısıra yem ve suya ilave edilerek kontrolsüz ve sürekli kullanılmaları; tedavi ve koruyucu amaçlarla antibiyotik verilmesini takiben belli bir süre bekletilmeden hayvanların kesime alınması gibi uygulama hataları et dahil diğer hayvansal kaynaklı gıdalarda antibiyotik kalıntılarının neden olduğu ve buna bağlı olarak halk sağlığı ve ekonomik açıdan önemli sakıncalara yol açtığı bildirilmektedir.^{5,10,12,13,14,19,21,23,34}

Antibiyotiklerin hayvansal besinlerdeki kalıntılarının tespiti, kontrolü ve yasal düzenlemeler sağlamak amacıyla çeşitli bilimsel çalışmalar yapılmıştır.^{13,20,24}

Türkiye’de çeşitli antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmaya başlaması, ulusal ve uluslar arası düzeyde canlı hayvan ve hayvansal ürünlerin ticaretinin artması, hayvansal ürünlerin antibiyotik kalıntıları yönünden analiz edilmelerini zorunlu kılmaktadır.

Türkiye’de ve dünyada hayvancılık sektöründe tedavi ve koruyucu amaçlarla antibiyotiklerden en çok oksitetrasiklin (OTC), kloramfenikol (CAP), penisilin ve verim artırıcı amaçla da çinko basitrasin (ZnB) ve OTC kullanıldığı bildirilmektedir.^{1,10,11,36,37}

Antibiyotikler başlıca tedavi edici ve koruyucu, semirtici ve etin dayanıklılığını artırıcı amaçlarla kullanılmaktadır.^{11,25,30,39}

Semirtici olarak; yem katkı maddelerinin kullanım koşulları ve kontrol yöntemleri gelişmiş ülkelerde yasalarla belirtilmiştir.⁶ Türkiye’de ise “Yem Yönetmeliği”ne göre bazı antibiyotiklerin yemlik preparat olarak hayvan yemlerine katılabileceği³ ve; yemlere katkı maddesi olarak ilave edilecek antibiyotiklerin isimleri ve diğer

bilgiler yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.⁴ Antibiyotikli besleme için yaş sınırı kanatlılarda 8-10 haftaya, danalarda 1,5 yaşa, koyunlarda ise 2 aya kadar önerilmektedir.³⁹ Büyükbaş¹¹, antibiyotik verilmesi ile ette ancak 1-4 günlük bir dayanıklılık sağlanabileceğini ileri sürmüştür. Tolgay³⁸ kesimden sonra ete antibiyotiğin püskürtülerek (özellikle tavuk ve balık etlerinde) uygulanması ile kokuşmanın geciktirilebileceğini bu uygulamanın balığın dayanma süresini %80-150 oranında arttıracığından söz etmiştir. Günümüzde ise, antibiyotiklerin besinlerde dayanma süresini arttırmak amacıyla da olsa kullanılmalarının sakıncalı olabileceği belirtilmektedir.^{18,39} Gelişmiş ülkelerde yürütülen çalışmalarda^{5,15,22} konu ile ilgili tolerans düzeylerini içeren yasalar hazırlanmış ve bu düzeylerin üzerinde antibiyotik içeren besinlerin tüketimi yasaklanarak bu konuda sıkı bir denetime gidilmiştir.^{10,13,28,29} İnsan sağlığı açısından FAO/WHO Birleşik Ekspertler komitesince “günlük kabul edilebilir CAP dozu ve etteki zararsız kalıntı miktarı” konusunda bir saptama yapılmamış, ancak CAP’ın kümes hayvanları ile süt veren büyük ve küçük baş hayvanlarda kesin olarak yasaklanması konusunda tavsiye kararı aldığı bildirilmiştir.^{5,16}

Türkiye’de Gıda Maddeleri Tüzüğü’nde¹⁸ 1980 yılında yapılan değişiklikle antibiyotik içeren sütlerin insan besini olarak kullanılmayacağı hükme bağlanmıştır. Süt dışında kalan besin maddelerinde antibiyotik kalıntılarının bulunması halinde tolerans düzeylerinin ne olacağına ilişkin bir kayıt belirtilmemiştir.^{12,14} Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, Hollanda ve Fransa 1983 yılında CAP’ın besi hayvanlarına belli koşullar altında verilebileceği görüşünde birleşmişlerdir.^{17,20,24}

Dünyada ve Türkiye’de hayvansal dokulardaki antibiyotik kalıntılarının biyolojik yöntemlerle analizine yönelik yürütülen araştırmalardan sağlanan verilerin genellikle birbirlerine yakın değerler olduğu ve birbirlerini doğruladıkları gözlenmektedir.

Schothorst ve Reeln-Knol³¹, iki farklı yöntem kullanarak, tedavi dozlarında OTC uyguladıkları hayvanların idrarında 7 gün sonra

OTC kalıntısına rastlamışlardır. Kabay²⁷ B.stearother-mophilus ATCC 12980 suşunun penisilin, sefalosporin ve basitrasine çok duyarlı olduğunu görmüştür. Nitekim Korkeala ve arkadaşları²⁶, CAP aranmasında rutin kontroller için en iyi örneğin idrar ve böbrek korteksi olduğunu tesbit etmişler ve aynı çalışma da CAP'ın deneysel olarak verilmesinden 18 saat sonra et örneklerinde inhibisyon sonu zonu gözlemlenmiştir. Büyükbay¹¹, 75 hayvana ait 225 karaciğer, böbrek ve kas örneklerinde, koyunların %29.6'sında (8 adet), danaların %42.8'inde (6 adet) ve sığırların %58.8 inde (20 adet) antibiyotik bulmuştur. Broex ve arkadaşları¹⁴ Hollanda'da kesim hayvanlarından 511 sığırın %5.9 una, 202 dananın %7.4 üne, 103 koyunun %6 sına 1939 domuzun %5 ine ait böbrek örneklerini pozitif bulmuşlardır. Sisoida ve ark.³³, damariçi yolla 20 mg/kg CAP verdikleri sığırların vücut dokularındaki CAP yoğunluklarını (mcg/g) 2. ve 4. saatte ölçtüklerinde iskelet kasında 7-8 mcg/g, karaciğerde 2-3 mcg/g, böbrekte 4-6 mcg/g, idrarda ise 280-300 mcg/ml olarak tesbit etmişlerdir. Ülkemizde Dizbay ve Uçar¹⁸, kas içi yolla (20mg/kg) CAP verdikten sonraki 2, 5., 5. ve 18. saatlerde kesilen danaların (6 adet) kas, böbrek, karaciğer dokularında; safra, idrar ve kan serumunda CAP kalıntılarını ölçmüşlerdir. Bu çalışmada CAP uygulanmasından 18 saat sonra da doku örneklerinde aktivite saptanmıştır. Guillot ve arkadaşları²¹, süt inekleri ve boğalara 6 gün her 12 saatte bir kas içi yolla 200 mg/kg CAP vermişlerdir. CAP yoğunluğunun enjeksiyondan sonraki 14. günde, en çok enjeksiyon bölgesinde ve böbreklerde, 35. günde ise hiç bulunmadığını tesbit etmişlerdir.

Kanatlı hayvanlarda bu konuda yapılan araştırmalarda ise; Sisoida ve Dunlop³², 5 gün süreyle 7 haftalık Broyler piliçlerin içme sularına 40 ppm CAP ilave etmişler; kas dokusunda 0-24. saatler arasında 0.17-0.1 ppm, böbrekte 0-72., saatler arasında 0.55-0.28 ppm CAP bulmuşlardır. Elmossalami ve arkadaşları²⁵, kas içi yolla 15 mg/kg OTC verildikten 18 saat sonra kesilen dondurulmuş tavuk kas ve organlarında 7. gün OTC kalıntısına rastlamamışlardır. Ülkemizde ise Şanlı ve arkadaşları³⁶, tedavi edici ve koruyucu dozlarda OTC ve ZnB uyguladıkları tavukların toplam 1584 adet kan, karaciğer, böbrek, dalak ve kas örneklerinde 0.01-9.7 ppm arasında OTC ve 0.24-4.0 ppm düzeylerinde de ZnB kalıntılarını ölçmüşlerdir. Yine Acet ve arkadaşları¹, Broyler piliçlere ağız yoluyla OTC

(20 mg/kg) verdikten sonra farklı doku örneklerinde 24 saat sonunda OTC tesbit etmişlerdir, ancak 72 saat sonra hiçbir kalıntıya rastlamamışlardır.

Etilerde antibiyotik kalıntılarını tesbit etmek için çeşitli yöntemler önerilmektedir. Bu yöntemler, kimyasal² ve mikrobiyolojik^{1,7,8,11,14,25,26} yöntemlerdir. Günümüzde bu yöntemlerden rutin olarak en çok kullanılanları mikrobiyolojik olanlardır.^{9,25} Mikrobiyolojik-kimyasal ve kimyasal yöntemler ise, yüksek duyarlılıklarına karşın ekonomik yönden pahalı oluşları nedeniyle bu çalışmada tercih edilmemiştir.

Bu araştırmada, Türkiye'de yetiştirilen sığır ve kanatlı hayvanlarda tedavi, koruyucu ve verim artırıcı amaçla kullanılan antibiyotiklerden OTC, CAP ve ZnB'in bu hayvanlara ait kas, karaciğer, böbrek ve dalak dokularındaki kalıntılarının ve farklı yöntemlerin (üçlü plak ve disk diffüzyon) kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metodlar

Çalışma, deneysel ve piyasa taramasına yönelik olarak iki aşamada yapılmıştır. Deneysel çalışmalarda 48 adet Broyler tavuk kullanıldı ve bu tavuklar, her biri 24 adetten oluşan 2 ana gruba ayrılarak, ana gruplar da 8'erlik 3 alt gruba bölündü, alt gruptan 2 şer adet tavuk kontrol grupları olarak ayrıldı. Tüm deneme materyali 10 gün süre ile normal bakım koşullarında beslendi, kontrol grubu dışındaki birinci ana gruptaki hayvanlara 3 gün süre ile kas içi yolla tedavi edici dozlarda sırasıyla I. alt gruba 100 mg/kg OTC, II. alt gruba 50 mg/kg CAP ve III. alt gruba 4000 ünite/gün ZnB verildi. İkinci ana gruptaki hayvanlara 3 gün süre ile kas içi yolla ve koruyucu dozlarda sırasıyla I. alt gruba 25 mg/kg OTC, II. alt gruba 12,5 mg/kg CAP ve III. alt gruba 1000 ünite/gün ZnB verildi. Son enjeksiyonu izleyen 5. saatte hayvanlar kesildi. Bu hayvanlara ait 48'er adet kas, karaciğer, böbrek ve dalak dokularında antibiyotik kalıntıları arandı.

Piyasa taramalarına ait analiz çalışmaları mevsimler dikkate alınarak Ocak ve Aralık ayları arasında Ankara'daki resmi kurum ve işletmelerden temin edilen 50 adet sığır (50 şer adet kas, karaciğer, böbrek ve dalak) ve 50 adet tavuğa ait (50 şer adet kas, karaciğer, böbrek ve dalak) organlarda antibiyotik kalıntıları arandı.

Sözü edilen dokulardaki OTC, CAP ve ZnB kalıntılarının tesbit edilmesi için Arret ve arkadaşları⁷ tarafından disk diffüzyon yöntemi ile CAP kalıntılarının tespiti için ikinci bir yöntem olarak Uluslararası Süt İdaresi (IDF) tarafından önerilen üçlü plak yöntemi⁸ kullanıldı.

Duyarlı test suşları olarak disk diffüzyon yönteminde OTC aramak için *Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC (11773), CAP için *Sarcina lutea* ATCC (9341), ZnB için *Micrococcus flavus* ATCC (10240), Üçlü plak yönteminde ise; OTC ve CAP aramak için *Bacillus megaterium* ATCC (5117) suşları kullanıldı. İstatistik metod olarak Varyans Analizi ve Mann Whitney U Testleri kullanılmıştır.³⁵

Bulgular

Deney hayvanlarına tedavi dozlarında OTC, CAP ve ZnB verildikten sonra disk diffüzyon ve üçlü plak yöntemi kullanılarak dokulardan elde edilen bulgular ve dokular arasındaki kalıntı değerlerine ait varyans analizi³⁵ sonuçları Tablo I. de gösterilmektedir.

Tablo I. Deney hayvanlarına tedavi dozlarında OTC, CAP ve ZnB verildikten sonra disk diffüzyon ve üçlü plak yöntemi kullanarak dokularda elde edilen bulgular.

Antibiyotik Yöntem		İnhibisyon zon boyu ortalamaları (mm)					
Kas	Karaciğer	Böbrek		Dalak			
OTC	Diskdiffüzyon			12	15	17	4
Üçlü Plak		12	15		17	4	
CAP	Disk diffüzyon			10	12	16	3
Üçlü Plak		10	12		17	3	
ZnB	Disk diffüzyon			9	15	18	3

OTC, CAP ve ZnB'e ait kas, karaciğer, böbrek ve dalak dokularındaki kalıntı değerleri arasındaki fark önemlidir. (KW=17, P<0.05)

Deney hayvanlarına koruyucu dozlarda OTC, CAP ve ZnB verilen deney hayvanlarının sadece böbrek dokularında OTC ve CAP kalıntılarının saptanmış olduğu, diğer dokularda hiçbir kalıntının saptanmadığı; ZnB'in ise, dokuların hiç birinde kalıntısına rastlanmadığı tesbit edilmiştir.

OTC, CAP ve ZnB'e ait kontrol gruplarındaki deney hayvanlarının dokularında ise hiçbir antibiyotik kalıntısına rastlanmamıştır.

Hayvansal dokularda OTC ve CAP varlığının tespit edilmesi amacıyla kullanılan disk diffüzyon ve üçlü plak yöntemlerine ait bulgular arasındaki farkın önemsiz (U=P>0.05) olduğu saptanmıştır.

Piyasadan temin edilen 50 adet sığıra ait organlarda disk diffüzyon ve üçlü plak yöntemi kullanılarak OTC, CAP ve ZnB kalıntılarının aranması sonucunda; ancak 5 adet sığırın 7 sinde (%14) 1 mm'den geniş haleler, pozitif sonuç kabul edilmiştir.

50 adet tavuğa ait analiz çalışmaları sonucunda ise OTC, CAP ve ZnB kalıntıları saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç

Sığır ve kanatlı hayvanlarda tedavi ve koruyucu ve verim artırmak için kullanılan OTC, CAP ve ZnB'in bu hayvanlara ait çeşitli dokulardaki kalıntılarını belirlemek ve farklı yöntemlerin (üçlü plak ve disk diffüzyon) kullanılabilirliğinin karşılaştırılmasını amaçlayan bu araştırma deneysel ve piyasa taramasına yönelik iki aşamada gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanlarına tedavi dozlarında verilen OTC, CAP ve ZnB in her birine ait kas, karaciğer, böbrek ve dalak dokuları arasındaki kalıntıların önemliliklerinin istatistiksel değerlendirilmesiyle farkın önemli olduğu (KW=p<0.05) belirlenmiştir. Böylece en fazla kirlenen organın; önem sırasına göre böbrek, karaciğer, kas ve dalak olduğu saptanmıştır. Elde edilen bulguların çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarla benzer sonuçlar gösterdiği gözlenmiştir.^{1,11,14,15,33}

Deneysel çalışmalarla koruyucu dozlarda OTC ve CAP verilen hayvanlarda OTC ve CAP in bu dozlarda da böbreklerde kalıntı bıraktığı, ZnB in ise hiçbir doku örneğinde kalıntı bırakmadığı saptanmıştır. ZnB in sindirim sisteminden hiç emilmediği göz önüne alınarak bunun normal bir bulgu olduğu, Şanlı ve arkadaşları³⁶ tarafından da belirtilmiştir. Koruyucu dozlarda OTC ve CAP verilmiş hayvanların böbrek dokularında kalıntılarının tesbit edilmesi ise, bu antibiyotiklerin sindirim sisteminden tam olarak emildiğini ve mikrobiyolojik yöntemlerle saptanabilecek yoğunluklarda dokularda dağıldığını göstermektedir.^{1,36}

Piyasa tarama çalışmalarında sığıra ait böbrek dokularında OTC kalıntılarının bulunması, dana besiciliğinde yemle bol miktarda antibiyotik verilmesinden veya hastalıkların sağıtımı sırasında hayvanlara antibiyotik uygulanmasından ya da antibiyotiği hangi amaçla olursa olsun uygulattıran ve/veya uygulayan kişilerin kesim öncesi bekletme süreleri konusunda bilinçli olmadıklarından kaynaklanabileceğini ortaya koymaktadır.^{1,2,11,36}

Piyasadan temin edilen tavukların dokularında antibiyotik kalıntılarında rastlanmaması ise, tavukların yetiştirildiği çiftlikler işletmecilerin antibiyotik kullanımı ve kesimden önce uyulması gereken kurallar konusunda bilinçli bir yaklaşım içinde olduklarına bağlanmıştır.

Tedavi ve koruyucu amaçlarla kullanılan antibiyotiklerin faydalarının yanısıra insan sağlığı ve ekonomik yönden sakıncalarının^{6,19,39,40} önlenmesi için yasal düzenlemelere gitmişlerdir.^{10,13,34} Türkiye’de ise bu konuda gerekli düzenlemelere gidilmediği gösterilmektedir.^{14,28,36,40}

Sonuç olarak elde edilen bulgular mikrobiyolojik yöntemlerden disk diffüzyon ve üçlü plak yönteminin rutin olarak kullanılabilmesini göstermiştir. Ancak sonuçlar karşılaştırıldığında iki farklı yöntem arasındaki farkın önemli olmadığı ($U=p>0.05$) belirlenmiştir. Farklı iki yöntem, kullanılan materyal ve inhibisyon zonlarının oluşması için gerekli inkubasyon süreleri açısından karşılaştırıldıklarında, üçlü plak yönteminin disk diffüzyon yöntemine göre daha ekonomik ve inkubasyon süresinin kısa oluşu nedeniyle rutin laboratuvar koşullarına uygun olabileceği görüşüne varılmıştır.

Ülkemizde gerek insan sağlığının korunması, gerekse ekonomik kayıpların önlenmesi ve kaliteli ürün elde edilmesi için işletmelerde kesime alınan hayvanların etlerinin antibiyotik kalıntıları yönünden sürekli kontrollerinin yapılması gerekli görülmektedir. Hayvan yetiştiricilerinin antibiyotikli etler ve etkileri konusunda eğitilmesi, antibiyotik uygulanmasını takiben belli sürelerde hayvanların kesime tabi tutulabilecekleri konusunda bilinçlendirilmesi ve bu konuda önlemlerin alınmasının yararlı olabileceği de anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

1. ACET, A.; ATEŞ, M.; ERGANİŞ, O.: Hayvansal dokularda antibiyotik kalıntılarının agar diffüzyon tekniği ile tayini. S.Ü. Vet. Fak. Derg. 3:197-205 (1987).
2. ACET, A.; NİZAMLIOĞLU, M.: Hayvansal dokularda oksitetrasiklinin flurometrik tayini ve sitrik asidin (OTC)’in emilmesindeki etkisi S. Ü. Vet. Fak. Derg. 3:145-155 (1983).
3. ANONYMOUS: Yem kanunu ve yem yönetmeliği 29.5.1973 gün ve 1734 Sayılı Resmi Gazete (1974).
4. ANONYMOUS: Yem kanunu ve yem yönetmeliği 15.7.1978 gün ve 16347 sayılı Resmi Gazete. (1978)
5. ANONYMOUS: Evaluation de certains additives Alimentaires et contaminant. WHO Ser. Rup. Tech. 759, Geneve (1987).
6. ANONYMOUS: A guide to feed additives used in Poultry production. Foodstuffs. Feb. 16,38 (1987).
7. ANONYMOUS: Bulletin International Dairy Federation 220, 43-54 (1987).
8. ARRET, B.; JOHNSON, D.P.; KİRSCHBAUM, A.: Outline of details for microbiological assays of antibiotics. Second revision. J. of Ph. Sciences. 60,11 (1971).
9. BOGAERTS, R.; DEGROODT, J.M.: Chloramphenikol residues in the urine for slaughtered animals. Microbiological screening test for the detection. Fleischw., 64, 208-210 (1984).
10. BOOTH, N.H.: Veterinary pharmacology and Therapeutics. 6 th Ed., The Iowa State University Press, Ames. Iowa (1987).
11. BÜYÜKBAY, F.: Kasaplık hayvan etlerinde inhibitör maddelerin (antibiyotiklerin) araştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara (1972).
12. CANBAZOĞLU, M.: Bilinçsiz antibiyotik kullanılmasının zararları, antibiyotik kullanılmış hayvansal ürünlerin insan ve hayvan sağlığı açısından sakıncaları. Etlik Vet. Mikro. Enst. Derg. 5, 139-158 (1985).
13. CORDLE, M.K.: USDA regulation of residues in meat and poultry products. J. Anim. Sci., 413-433 (1988).
14. DİZBAY, M.; UÇAR, F.: Farklı agar diffüzyon yöntemleri ile danalarda kloramfenikol kalıntılarının saptanması. ANKEM Derg. 1, 265-269 (1987).
15. ELMOSSALAMİ, E.; RAHİM, L.A.; DARWİSH, A.; ABDALLAH, W.: Antibiotic residues in poultry. Vet. Med. J. Giza, Egypt. 34, 29-36 (1986).

16. FERRANDO, R.: Aliments traditionnels et non traditionnels FAO, Rome (1979).
17. FRENS, J.: Chloramphenicol in the situation. *Ann. Rech. Vet.*, 16, 159-160 (1985).
18. GÖKTÜRK, F.; ÖRÜN, H.; BANOĞLU, V.: Gıda maddelerinin ve umumi sağlığı ilgilendiren eşya ve levazımın hususi vasıflarını gösteren tüzük ile umumi hıfzısıhha, belediye, Türk ceza kanunları, diğer ilgili kanunlar ve tüzüğün uygulamasına ilişkin yönetmelikler, tamimler, genelgeler, talimatlar ve açıklamalar. Ofset Matbaası. Ankara (1982).
19. GRACEY, J. F.: Thorton's meat hygiene. Seventh Ed. English Language Book Society/Bailliere Tindall, London, 158-173 (1981).
20. GUEST, G. B.: Use of chloramphenicol in the United States. *Ann. Rech. Vet.* 16, 161-162 (1981).
21. GUÏLOT, P.; SANDERS, P.; MPURROT, D.: Chloramphenicol and oxytetracycline residues in milk and tissues from cows and bullocks treated with an injectable formulation Food Additives and Contaminants. 6, 467-473 (1989).
22. HUBER, W.G.: Tetracyclines. In "Veterinary pharmacology and therapeutics. 6 th Ed. The Iowa State University, Press. Ames, Iowa, 813-821 (1988).
23. JOHANNES, B.; KÖRFER, K.H.; SCHAD, J.; ULBRICH, I.: Measurement of chloramphenicol residues in edible tissues. *Arch. Lebensmittelhyg.* 34, 1-7 (1983).
24. KIDD, A.R.M.: The veterinary use of chloramphenicol in the United Kingdom. *Ann. Rech. Vet.* 16, 165-168 (1985).
25. KORKEALA, H.; SORVETTULA, O.; MAKIPETAYS, O.; HIRN, J.: Comparison of different agar diffusion methods for the detection of antimicrobial residues in slaughter animals. *Acta Vet. Scand.* 23, 407-415 (1982).
26. KORKEALA, H.; SORVETTULA, O.; MAKIPETAYS, O.; HIRN, J.: Comparison of different agar diffusion methods for the detection of residues in the kidneys of pigs treated with antimicrobial drugs. *Meat Science.* 9, 294-304 (1983).
27. KABAY, A.: Rapid quantitative microbiological assay of antibiotics and chemical preservatives of a nonantibiotic nature. *Appl. Microbiol.* 22, 752-755 (1971).
28. KAYA, S.; ŞAHAL, M.: Besinlerimizdeki ilaç kalıntılarını, bunlara ilişkin tolerans düzeyleri, ilaç verilmiş hayvanlarda uyulması gereken kesim öncesi bekletme veya sütün kullanılmama süreleri. *A. Ü. Vet. Fak. Derg.* 36, 390-403 (1989).
29. NOUWS, J.F.M.: Tolerances and detection of antimicrobial residues in slaughtered animals. *Arch. Lebensmittelhyg.*, 32, 97-140 (1979).
30. RUIÏTER, A.: Contaminants in meat and meat products. In "Developments in Meat Science" Ed. Ralston Lawrie. Elsevier Applied Science Publishers, London. 185-220 (1985).
31. SCHOTHORST, M. P.; KNOL, G.: Detection and identification of some antibiotics in slaughter animals. *Neth. J. Vet. Sci.* 3, 85-93 (1970).
32. SISOIDA, C.S.; DUNLOP, R.H.: Chloramphenicol residues in tissues of broiler chickens. *Can. Vet. J.* 13, 263-265 (1972).
33. SISOIDA, C.S.; DUNLOP, R.H.; GUPTA, V.S.; TAKSAS, L.: A pharmacologic study of chloramphenicol in cattle. *Am J. Vet. Res.* 34, 1147-1151.
34. STOJANOVIC, V.; BRUNN, H.: Residues in carcasses and foods of animal origin studies and problems. *Tierarztl. Umsch.* 38, 863-866 (1983).
35. SÜMBÜLLÜOĞLU, K.; SÜMBÜLLÜOĞLU, V.: BİYOİSTATİSTİK. 2. Baskı. Hatiboğlu Yayınevi, Ankara (1989).
36. ŞANLI, Y.; AYDIN, N.; İZGÜR, M.; AKMAN, A.; BAYDAN, E.: Sağıtıcı bazı antibiyotiklerin hayvan yetiştiriciliğinde verim artırıcı ve koruyucu amaçlarla kullanılması sonucu bakterilerde gelişen direnç kazanma olgusunun *in vivo* ve *in vitro* olarak duyarlı mikroorganizmalarla araştırılması. TÜBİTAK. Proje No VHAG-595 (1986).
37. ŞANLI, Y.: Veteriner Farmakoloji Kemoterapötik İlaçlar. A. Ü. Basımevi, Ankara (1988).
38. TOLGAY, Z.: Gıdaların antibiyotiklerle muhafazası. *As. Vet. Hk. Derg. Sayı* 205 (1958).
39. ÜLGEN, T.: Untersuchungen über das Vorkommen antibiotika- und sulfanomidresistenter Enterobacteriaceae auf Schlachttierkörpern und Fleisch von Schweinen in verschiedenen Be- und Verarbeitungsstufen. *Vet. Med. Diss. FU. Berlin.* (1976).
40. ÜLGEN, T.: Hayvansal kökenli gıda maddelerinde ve özellikle et ve et ürünlerinde mevcut antibiyotik ve benzeri maddelere karşı dayanıklı (rezistant) bakterilerin insan ve hayvan sağlığı yönünden önemi üzerine görüşler. *A.Ü. Vet. Fak. Derg. XXI.* 450-464 (1977).